

Redaktion

H. Seidl, München
 M. Fried, Zürich
 W. Schepp, München

S. Kuyumcu · O. Götze

Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, UniversitätsSpital Zürich

Atemteste zur gastroenterologischen Funktionsdiagnostik

Grundlagen und klinische Anwendungen

Die gastrointestinale Funktionsdiagnostik mit Atemtesten ist ein für Patienten komfortables und in der Durchführung im klinischen Alltag einfach anwendbares Diagnoseinstrument. Schwerpunkt dieser Übersichtsarbeit sind neben dem etablierten Wasserstoffatemtest die klinischen Anwendungsmöglichkeiten, die Auswertung und die Interpretation von Atemtesten mit ^{13}C -Kohlenstoffisotopen in der gastroenterologischen Funktionsdiagnostik. Erfahrungsgemäß bereitet die Ableitung grundlegender Messparameter und der bei physiologischen Testen angewandten Auswertungsparameter Schwierigkeiten und wird daher ausführlich dargestellt.

Entwicklung von Atemtesten in der Gastroenterologie

Die Bestimmung des Kohlendioxidpartialdrucks nach der Einnahme einer Mahlzeit war die erste Anwendung von Atemgasanalysen in der Gastroenterologie. Aufgrund ihrer Nichtinvasivität erschien die Anwendung von Atemtesten in der Medizin seit jeher sehr attraktiv. Die klinische Anwendung von Testen, die markierten Kohlenstoff nutzen, begann, nachdem das Prinzip des $^{14}\text{CO}_2$ -Atemtests, unter Verwendung eines radioaktiven Isotops, um 1960 in die Medizin eingeführt wurde. Ende der 1970er Jahre erfolgten nach Einführung der Massenspektroskopie erste Anwendungen von Substanzen, die mit dem stabilen

^{13}C -Kohlenstoffisotop (^{13}C) markiert sind. Ebenfalls in den 1970er Jahren kamen erste Atemteste mit Wasserstoff (H_2) zur Bestimmung der Laktosemalabsorption nach Laktosegabe zum Einsatz. Heute gehören ^{13}C - und H_2 -Atemteste zur Routinediagnostik in gastroenterologischen Funktionslaboren und Kliniken. Sie ermöglichen eine patientenfreundliche Untersuchung von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und der Leber unter Verwendung einer Vielzahl von unterschiedlichen Testsubstanzen.

Der ^{13}C -Atemtest

Grundlegende Funktionsweise

Natürlich vorkommender Kohlenstoff besteht zu sehr unterschiedlichen Anteilen aus den beiden stabilen Isotopen des Kohlenstoffs: 98,9% hat die Massenzahl 12, 1,1% des Kohlenstoffs die Massenzahl 13. Das für den Atemtest an Enzymsubstrate gebundene ^{13}C wird metabolisiert und als $^{13}\text{CO}_2$ über die Lungen ausgeschieden (■ Abb. 1). Eine Übersicht über die ge-

Tab. 1 Klinische Anwendungsmöglichkeiten von ^{13}C -markierten Substanzen in der Funktionsdiagnostik. (Adaptiert nach [2, 3])

Anwendung	^{13}C -Marker	Markerkosten	Alternativdiagnostik
Magenentleerung			
Flüssige Phase	Na^+ -Acetat	Niedrig	Szintigraphie
	Glycin	Niedrig	Ultraschall
Feste Phase	Na^+ -Octanoat	Niedrig	MRT
Oroökale Transitzeit			
	Laktoseureid	Moderat	Szintigraphie H_2 -Atemtest
Intestinale bakterielle Fehlbesiedelung			
	Laktoseureid	Moderat	Aspiration von Intestinalsekret
	Xylose	Hoch	H_2 -Atemtest
Exokrine Pankreasfunktion			
	Gemischte Triglyzeride (1,3-Di-stearyl-2-Octanoylglycerol)	Moderat	Sekretintest
	Cholesterioctanoat	Hoch	Fäkaler Fettgehalt
	Protein	Hoch	Fäkale Elastase
	Stärke	Niedrig	

Auf die nichtinvasive Quantifizierung der exokrinen Pankreasfunktion wird in einem anderen Beitrag dieses Hefts näher eingegangen.



Abb. 1 ▲ Grundlegendes Funktionsschema von ^{13}C -Atemtesten. Die ^{13}C -dotierte Verbindung wird abhängig vom geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der zu untersuchenden Funktion metabolisiert. Bei Motilitätsmessungen gilt das Erscheinen des ^{13}C -Markers im Duodenum bzw. Kolon als geschwindigkeitsbestimmend. Bei Leberfunktionstesten ist die Zytochrom-P450- oder mitochondriale Enzymaktivität der entscheidende Schritt. ^{13}C 13-Kohlenstoffisotop. (Nach Simren et al. [11], mit freundl. Genehmigung der BMJ Publishing Group)

bräuchlichsten Marker und ihre Indikationen gibt **Tab. 1**.

Messverfahren

Der Goldstandard zur Messung des $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Isotopenverhältnisses in Atemgasproben ist die *Isotopenverhältnismassenspektroskopie (IRMS)*. Die Größe der Apparatur sowie hohe Kosten für Analysen und Unterhalt beschränken den Einsatz der IRMS in der Routinediagnostik. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass auch mit weniger aufwendigen Methoden wie der *nichtdispersiven isotopenselektiven Infrarotspektroskopie (NDIRS)* vergleichbare Ergebnisse erzielt werden können.

Typische Atemtestparameter

Vor Verabreichung des ^{13}C -Markers wird bei jedem ^{13}C -Atemtest eine Atemprobe zur Ermittlung des Basiswerts (δ_0) gewonnen. Er liegt in Europa bei circa -20 bis -24‰ und ist abhängig vom durchschnittlichen ^{13}C -Gehalt der Nahrung. Sogenannte C4-Pflanzen (Hirse, Mais und Zuckerrohr) oder CAM-Pflanzen (Ananas) betreiben eine bestimmte Form der Photosynthese, bei der vermehrt ^{13}C -Atome für die Kohlenhydratsynthese verwendet werden. Zur Darstellung der umgesetzten ^{13}C -Menge hat sich etabliert, die *prozentuale Wiederfindungsrate* („percentage dose rate recovered per hour“, *PDR*), die u. a. aus dem *Betrag der Deltawerte zum Basiswert* δ_0 („delta over baseline“, *DOB*) berechnet wird, zu bestimmen. Die *kumulierte ^{13}C -Exkretion*, d. h. der prozentual ausgeschiedene Anteil des einge-

nommenen ^{13}C -Testmarkers („cumulative percentage dose rate“, *cPDR*), ist ein weiterer Parameter, der zur Auswertung der Atemtestdaten herangezogen werden kann. Insbesondere zur quantitativen Beurteilung von Stoffwechselveränderungen, beispielsweise im Rahmen der Leberfunktionsdiagnostik, ist die *cPDR* ein relevanter Parameter. In **Abb. 2** wird der Kurvenlauf der *DOB* und der hieraus berechneten Parameter *PDR* und *cPDR* dargestellt.

Anwendungsmöglichkeiten

Magenentleerungsmessungen

Magenentleerungs- (ME-)Messungen sind indiziert bei vermuteter Gastroparese, therapieresistenter Refluxerkrankung und zur Therapiekontrolle von Medikamenten mit Einfluss auf die gastrointestinale Motilität [8]. In der Diagnostik gilt die ME-Szintigraphie heutzutage immer noch als Goldstandard. Diese Methode ist aufgrund des hohen apparativen und personellen Aufwands jedoch nur spezialisierten Kliniken vorbehalten. Da die Messung mit einer signifikanten Strahlenbelastung einhergeht, eignet sie sich nicht für Schwangere, Kinder oder für repetitive Messungen. Hier haben Atemteste deutliche Vorteile. Die ME-Messung mit stabilen Isotopen beruht auf der Verwendung ^{13}C -markierter kurzkettiger Fettsäuren, die nach chylomikronenunabhängiger intestinaler Absorption im Citratzyklus der Leber zu $^{13}\text{CO}_2$ metabolisiert werden. Die Verstoffwechselung der Fettsäuremarker wird nicht beeinflusst bei Diabetikern, nach Gabe von Octreotid oder bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose.

Messungen für flüssige Mahlzeiten.

Mithilfe des Markers ^{13}C -Na⁺-Acetat kann die ME für flüssige und halb feste Nahrung bestimmt werden. Eine übliche standardisierte flüssige Testmahlzeit enthält einen für gemischte Kost repräsentativen Anteil Fette, Kohlenhydrate und Proteine. Meist werden 200 ml einer standardisierten Trinknahrung verwendet (z. B. Ensure-plus®: 300 kcal, 53% Kohlenhydrate, 32% Fett). Die halb feste Nahrung sollte einen ähnlichen Nährwert aufweisen und besteht beispielsweise aus 75 ml Milch und 30 g Haferflocken (200 kcal). In beiden Fällen wird der Nahrung 100–150 mg ^{13}C -Na⁺-Acetat zugegeben. Atemproben sollten alle 10 min über 2–4 h gesammelt werden. In eigenen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass der postgastrale Metabolismus von ^{13}C -Na⁺-Acetat nicht vom Kaloriengehalt der Nahrung, nicht vom Volumen, in dem der Marker in das Duodenum gelangt, und in einem Bereich von 50–100 mg nur wenig von der applizierten Markerdosis beeinflusst wird [7]. Daher ist dieser Marker und auch ^{13}C -Na⁺-Octanoat, wie Studien zum Vergleich mit der Szintigraphie gezeigt haben, ein valides Testsubstrat zur Bestimmung der Magenentleerung [6].

Messungen für feste Mahlzeiten.

Sensitiver und physiologischer ist die ME-Messung für feste Nahrung, da hier verglichen mit flüssigen Mahlzeiten vermehrt neurohumorale verdauungssteuernde Prozesse aktiviert werden. So erzeugen feste Nahrungsmittel durch ihre längere gastrale Verweildauer auch stärkere Volumeneffekte auf die Magenwand. Das Beispiel einer verzögerten ME im Vergleich zum Normkollektiv zeigt **Abb. 3**. In Europa wird zur Markierung der Testmahlzeit meist ^{13}C -Octansäure oder ihr Natriumsalz ^{13}C -Na⁺-Octanoat verwendet. Nach dem Beispiel von Ghooos et al. [6] werden 91 mg ^{13}C -Octansäure in einem rohen Ei verrührt und gebraten. Dazu werden 2 Scheiben Toast, 5 g Butter und 150 ml Wasser gereicht, sodass in diesem Fall ein Nährwert von 250 kcal (53% Kohlenhydrate, 27% Fett) vorliegt. Atemproben werden alle 15 min über 4 h gewonnen. Alternativ kann ^{13}C -Na⁺-Octanoat in länger haltbare Backwaren verbraucht werden. Andere Arbeitsgruppen [12] verwen-

den einen Muffin mit 500 kcal (54% Kohlenhydrate, 36% Fett) und 150 mg ^{13}C - Na^+ -Octanoat. Bei Gabe von solchen höherkalorischen Testmahlzeiten kann eine Atemprobengewinnung bis 6 h sinnvoll sein. Testmahlzeit und Dauer der Probengewinnung sollten innerhalb einer Funktionseinheit standardisiert sein, um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu wahren. Körperliche Aktivität und Rauchen sollten während der Messungen vermieden werden.

Interpretation der Testdaten. Die Auswertung der Magenentleerung erfolgt über den zeitlichen Verlauf der $^{13}\text{CO}_2$ -Exkretion. Anhand der Dynamik von DOB oder errechneter PDR (■ Abb. 2) kann die Zeit der totalen ME bestimmt werden. Sie liegt an dem Punkt, ab dem die Kurve kontinuierlich zu sinken beginnt (■ Abb. 3), was anhand vergleichender Messungen mithilfe der Magnetresonanztomographie und Studien mit intraduodenaler Markerapplikation gezeigt wurde [7]. Mithilfe mathematischer Modellierungen ist es möglich, aus der $^{13}\text{CO}_2$ -Elimination die fraktionelle ME zu bestimmen. Erfahrungsgemäß bereitet die Bestimmung typischer physiologischer Parameter der Entleerung Schwierigkeiten und wird daher im Folgenden näher erklärt. Die ME-Geschwindigkeit ist dabei immer von der Konsistenz (fest/flüssig), dem Kalorieninhalt und der Zusammensetzung der Testmahlzeit abhängig, sodass Normwerte nur für bestimmte Testmahlzeiten gelten.

Halbwertszeiten der Magenentleerung.

An vielen Kliniken wird die Magenentleerung nach Ghoo et al. [6] ausgewertet. Die Auswertung erfolgt in Analogie zur ME-Szintigraphie, die mit der ^{13}C -Methode gut korreliert. Sie beruht u. a. auf der Annahme, dass nach Gabe eines stabilen Isotops zur ME-Messung die Isotopenentleerungskurve auf einen cPDR-Wert ($c\text{PDR}_{\text{inf}}$) extrapoliert werden kann, der als Surrogat für den Gesamtmageninhalt direkt im Anschluss an die Mahlzeiteneinnahme herangezogen wird. Hieraus wird mit nichtlinearer Regression die Magenentleerungshalbwertszeit ($t_{50\text{BT}}$) bestimmt (■ Abb. 3b). Zusätzlich wird auch der Verlauf der PDR-Kurve mathema-

Zusammenfassung · Abstract

Gastroenterologie 2011 · 6:203–210 DOI 10.1007/s11377-010-0495-8
© Springer-Verlag 2011

S. Kuyumcu · O. Götz

Atemteste zur gastroenterologischen Funktionsdiagnostik. Grundlagen und klinische Anwendungen

Zusammenfassung

Eine Vielzahl gastroenterologischer Funktionsteste beinhaltet invasive Testverfahren oder die Verwendung ionisierender Strahlung. Atemteste bieten dazu patientenfreundliche und kostengünstige Alternativen. Mit dem Wasserstoffatemtest lassen sich Kohlenhydratmalabsorptionen oder bakterielle Fehlbesiedelungen nachweisen. Zur Untersuchung von vielfältigen gastrointestinalen Organfunktionen können $^{13}\text{CO}_2$ -Atemteste mit stabilen ^{13}C -Isotopen eingesetzt werden. Zur Diagnostik von Motilitätsstörungen des Magens und des Dünndarms stehen diverse ^{13}C -Markersubstanzen und Testverfahren zur Verfügung. Die Magenentleerungsmessung für flüssige bzw. feste Mahlzeiten ist in

der klinischen Praxis zur Diagnostik der Gastroparese etabliert. Jedoch kann die Herleitung typischer physiologischer Parameter der Magenentleerung und des intestinalen Transits Schwierigkeiten bereiten. In dieser Arbeit werden die grundlegende Funktionsweise, gängige Testmahlzeiten, die praktische Durchführung und Interpretation von Atemtesten in der gastrointestinalen Funktionsdiagnostik beschrieben.

Schlüsselwörter

Atemtest · Magenentleerung · Kohlenhydratmalabsorption · Gastroparese · Bakterielle Fehlbesiedelung

Breath tests in gastroenterological functional diagnostics. Basics and clinical applications

Abstract

A number of gastrointestinal functional tests contain invasive test procedures or the use of ionizing radiation and breath tests provide patient-friendly and cost-effective alternatives. With the hydrogen breath test carbohydrate malabsorption and bacterial overgrowth can be detected. $^{13}\text{CO}_2$ breath tests with stable ^{13}C -isotopes can be used to investigate a variety of gastrointestinal organ functions. Numerous ^{13}C -marker substances and test procedures are available for the diagnosis of motility disorders of the stomach and the small intestine. Gastric emptying measurements of liquid or solid meals are well

established in clinical practice for the diagnosis of gastroparesis. However, the derivation of typical physiological parameters of gastric emptying and intestinal transit may cause difficulties. In this article the basic mode of function, common test meals, the practical standardized execution and interpretation of breath tests in gastrointestinal functional testing are described.

Keywords

Breath test · Gastric emptying · Carbohydrate malabsorption · Gastroparesis · Bacterial overgrowth

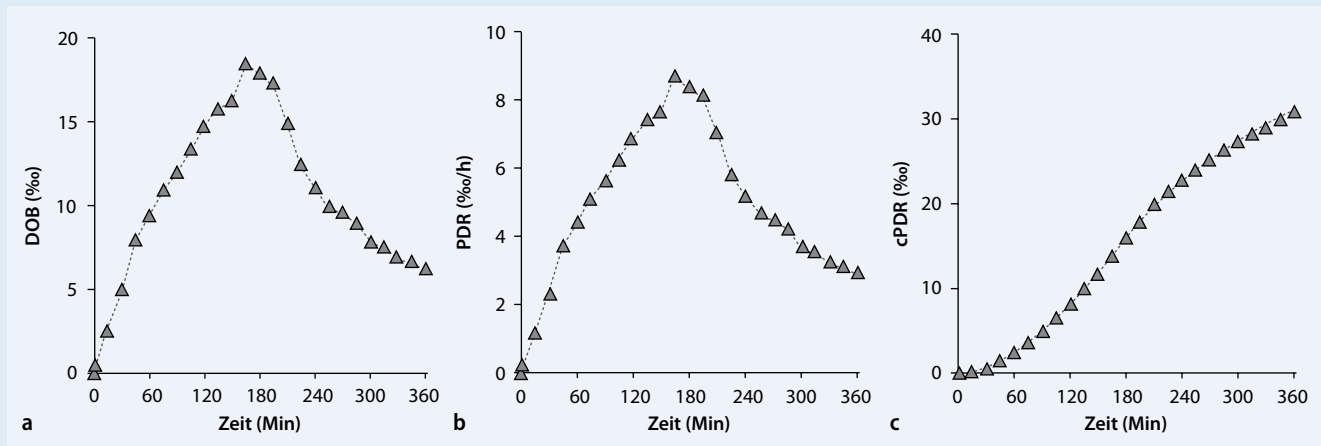


Abb. 2 ▲ Normaler Verlauf der $^{13}\text{CO}_2$ -Exkretion, dargestellt als **a** „delta over baseline“ (DOB), **b** als prozentuale Wiederfindungsrate (PDR) sowie **c** als kumulative PDR (cPDR) der Entleerung einer festen Testmahlzeit (400 kcal, 36% Fett, 54% Kohlenhydrate) aus dem Magen

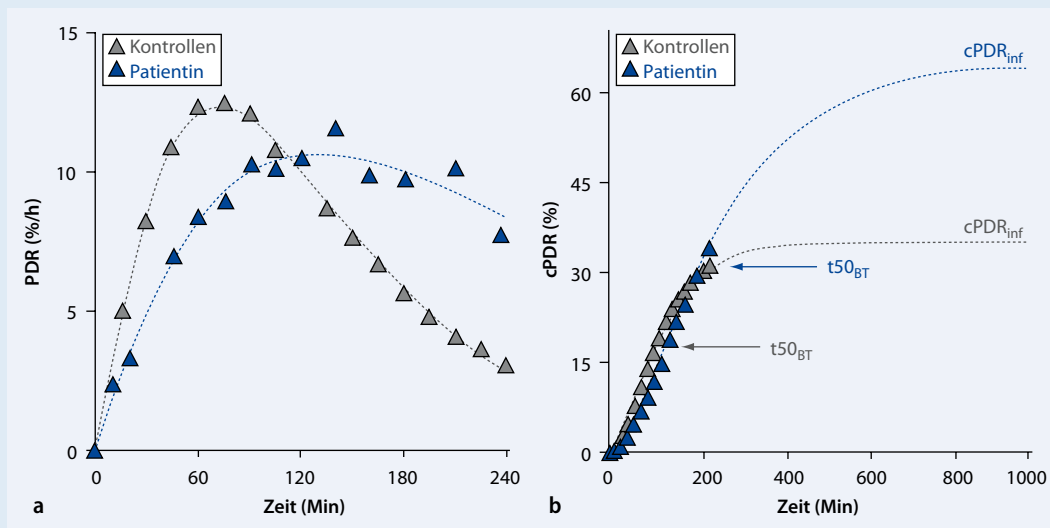


Abb. 3 ▲ **a** Verzögerte Entleerung einer festen Testmahlzeit (250 kcal, 53% Kohlenhydrate, 27% Fett) aus dem Magen einer Patientin mit langjährigem Diabetes mellitus Typ 1. Die verzögerte initiale Entleerung wird u. a. durch einen niedrigen Magenentleerungskoeffizienten (GEC) aus dem nichtlinearen Regressionsfit der Messdaten (*gestrichelte Linie*) ersichtlich. Der GEC der Patientin ist 2,6, der GEC-Normwert (22 gesunde Probanden) beträgt 3,6. **b** Bestimmung der Magenentleerungshalbwertszeit ($t_{50\text{BT}}$). Sie liegt bei $0,5 \times \text{cPDR}_{\text{inf}}$ und beträgt bei derselben Patientin 228 min, beim Normkollektiv 111 min. cPDR_{inf} kumulative prozentuale Wiederfindungsrate

tisch beschrieben. Hier gibt der *Magenentleerungskoeffizient* („gastric emptying coefficient“, GEC) die initiale Steilheit der PDR-Kurve wieder (■ **Abb. 3a**). Dieser Parameter ohne Maßeinheit ist bei verzögerter Magenentleerung verkleinert.

Darm

Im Darm kann der ^{13}C -Atemtest insbesondere für die Bestimmung der oroökalen Transitzeit eingesetzt werden. Dabei hat er den klaren Vorteil gegenüber dem H_2 -Test mit Laktulose (s. unten), dass er den Transit nicht durch das Testsubstrat verändert. Die Indikationen beinhalten

die Diagnose einer verkürzten Transitzeit im Rahmen von chronischer Diarrhö oder einer verlängerten Transitzeit im Rahmen von Pseudoobstruktionen, zystischer Fibrose oder Morbus Crohn. Da das Testprinzip auf einer bakteriellen Fermentation des Markers beruht, kann der Test auch für den Ausschluss einer intestinalen bakteriellen Fehlbesiedelung (SIBO) verwendet werden.

Für den ^{13}C -Atemtest wird markiertes *Laktoseureid* (LU) verwendet. Intestinale Enzyme spalten LU zu Galaktose und ^{13}C -Glykosylureid. Die entstandene Glykosylbindung kann beim Gesunden

erst im Kolon durch das anaerobe Bakterium *Clostridium* (C.) *innocuum* gespalten werden. Im Gegensatz dazu kann eine SIBO zu der fälschlichen Annahme einer beschleunigten Transitzeit führen. Besteht jedoch ein Hinweis für eine bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms (chronische Diarrhö, Malabsorptionssyndrome), kann der Verdacht durch einen frühen Anstieg von $^{13}\text{CO}_2$ nach ^{13}C -LU-Gabe erhärtet werden. Allerdings gibt es noch nicht ausreichend viele Studien, um die Wertigkeit des ^{13}C -Atemtests in der klinischen SIBO-Diagnostik abschließend beurteilen zu können.

Abb. 4 ► Bestimmung der oroökalen Transitzeit von 345 min bei einer gesunden 23-jährigen Probandin nach Verzehr eines 400-kcal-Muffin (36% Fett, 54% Kohlenhydrate). Nach 240 min erhielt die Probandin einen zweiten, unmarkierten 400-kcal-Muffin. Die oroökale Transitzeit liegt an dem Punkt, an dem die DOB-Werte 3-mal in Folge über 2‰ liegen. (Adaptiert nach [10]). DOB, „delta over baseline“

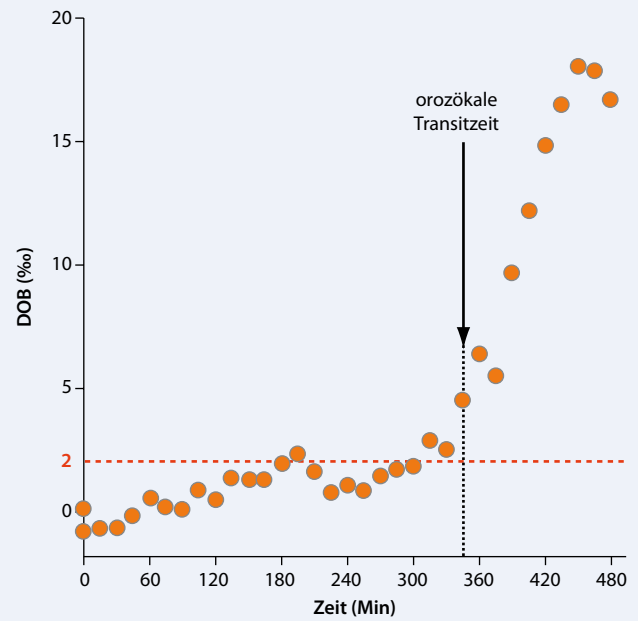
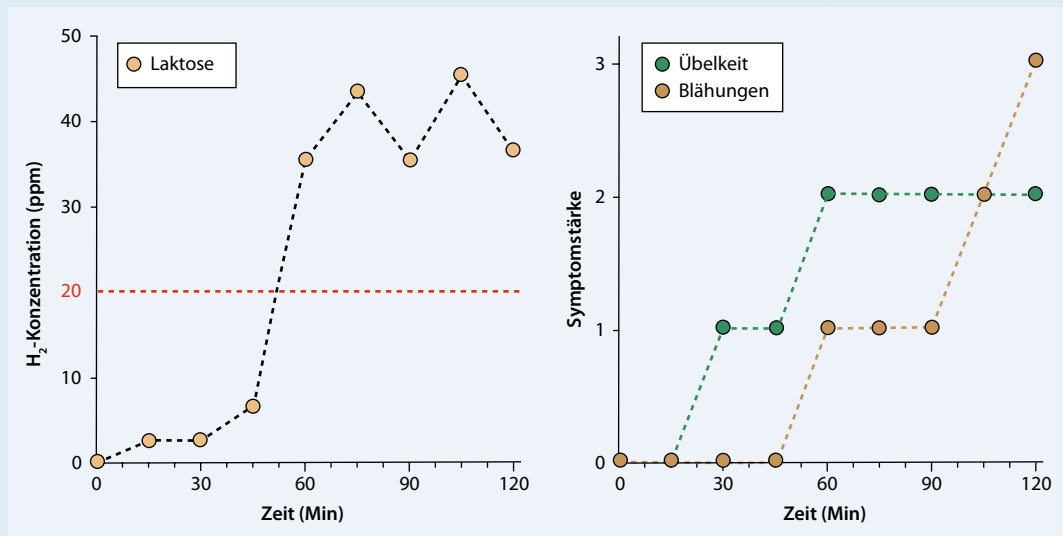


Abb. 5 ► Ein Anstieg der H_2 -Abatmung von 20 ppm oberhalb des Basalwerts und das Auftreten von Symptomen belegen das Vorliegen einer Laktoseintoleranz bei einem Patienten mit einer homozygoten Punktmutation CC₁₃₉₁₀



Durchführung der Transitzeitbestimmung. Der Atemtest kann sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen angewandt werden. Aufgrund der bakteriellen Fermentation des Markers ist darauf zu achten, dass der Test 2 bis 3 Monate nach einer Antibiotikatherapie durchgeführt wird [5]. Zur Induktion der bakteriellen Enzyme nimmt der Patient am Vortag der Untersuchung 3-mal 1000 mg unmarkiertes LU in Wasser gelöst ein. Bei Erwachsenen werden am Testtag 500 mg ^{13}C -LU in die Eimahlzeit (s. ME-Messungen) gegeben [5]. Für Kinder kann als Testmahlzeit 200 ml einer Schokomilch verwenden

det werden. Das LU am Vor- und Testtag reduziert sich in diesem Fall auf die Hälfte. Da die Normwerte einen großen Schwankungsbereich aufweisen, sollten ausreichend lange Atemproben genommen werden. Empfohlen wird eine Atemprobe alle 15 min bis zu einer Testdauer von 480 min.

Testinterpretation. Für die Bestimmung der Transitzeit wird nur der Verlauf der DOB-Werte verwendet. Sobald das ^{13}C -Glykosylureid im Dickdarm zersetzt wird, beginnt der DOB-Wert anzusteigen. Der Zeitpunkt des anhaltenden Anstiegs über

2,5 Standardabweichungen über den Mittelwert der zuvor bestimmten DOB wird als oroökale Transitzeit bezeichnet [5]. Etwas einfacher kann der Test ausgewertet werden, wenn der Zeitpunkt des anhaltenden Anstiegs über einen DOB-Wert von 2,0‰ als Transitzeit verwendet wird (■ Abb. 4). Auch hier gilt: Innerhalb einer Funktionseinheit sollte die Festlegung auf eine Auswertungsmethode erfolgen. Als Normwerte werden 292 ± 58 min für Erwachsene und 255 ± 57 min für Kinder angegeben [5]. Große interindividuelle Unterschiede in der Transitzeit sollten berücksichtigt werden und sind der

Tab. 2 Sensitivität und Spezifität des ^{13}C -Laktoseureid-Atemtests und der Wasserstoffatemteste mit Glukose und Laktulose im Vergleich zum Goldstandard der SIBO-Diagnostik (Duodenumaspirate mit Bakterienkultur)

Atemtestart	Publikation	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Glukose- H_2 -Atemtest	Corazza et al. 1990 [4]	62	83
	Berthold et al. 2009 [1]	42	44
Laktulose- H_2 -Atemtest	Corazza et al. 1990 [4]	68	44
^{13}C -Laktoseureid-Atemtest	Berthold et al. 2009 [1]	67	100

SIBO intestinale bakterielle Fehlbesiedelung.

Tab. 3 Durchführung von H_2 -Atemtesten in der Funktionsdiagnostik von Maldigestionen

Anwendung	Saccharid	Menge (g)	Testdauer (min)
Laktoseintoleranz	Laktose	50	120
Fruktoseintoleranz	Fruktose	25	120
Intestinale bakterielle Fehlbesiedelung	Glukose	50	180
Oroökale Transitzeit	Laktulose	10	180

Die Saccharide werden jeweils in 200 ml CO_2 -freiem Wasser gelöst. Messwerte werden in 15-min-Intervallen gewonnen.

Grund für eine bisher nur sehr begrenzt verbreitete Anwendung dieses Tests in der klinischen Praxis.

Bakterielle Fehlbesiedelung. Zum Nachweis einer SIBO wird in der klinischen Atemtestdiagnostik heute meist der Wasserstoffatemtest eingesetzt. Der ^{13}C -Atemtest wurde gegen den Wasserstoffatemtest nach Glukosegabe und gegen Duodenumaspirate (Goldstandard) validiert [1]. Der ^{13}C -Atemtest beruht darauf, dass C. innocuum im Dünndarm zu einem frühzeitigen ^{13}C -Anstieg in der Ausatemungsluft führt. Bei diesem Test werden 2000 mg ^{13}C -LU in 100 ml Wasser verabreicht. Bleibt der Anstieg der cPDR nach 120 min unter 88%, kann in 100% der Fälle eine Fehlbesiedelung ausgeschlossen werden [1]. Damit ist dieser Test dem Wasserstoffatemtest eindeutig überlegen. Als Nachteil müssen jedoch die hohen Kosten für ^{13}C -LU im Vergleich zu Laktulose und insbesondere Glukose genannt werden. Eine Übersicht zu Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Methoden gibt **Tab. 2**. Zeitweise wurde auch ^{13}C -Xylose in Studien zur SIBO-Diagnostik verwendet. Durch die hohen Herstellungskosten konnte sich dieser Marker jedoch nicht durchsetzen.

Wasserstoffatemtest

Grundlagen und Durchführung

Die Ausatmung von Wasserstoff (H_2) ist in der Klinik zur Diagnostik von Maldigestionen von Laktose und Fruktose verbreitet. Für den Nachweis einer bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarms dienen Glukose und Laktulose, wobei der letztgenannte Zucker auch zur Messung der Dünndarmtransitzeit verwendet wird. Der Mensch ist nicht in der Lage, H_2 zu produzieren. Bei den Testverfahren werden beide Zucker durch H_2 -bildende Bakterien fermentiert. Die anschließende H_2 -Ausatmung wird mit Gaschromatographen oder elektrochemischen Zellen in der Einheit „parts per million“ (ppm) bestimmt.

— **Allerdings besitzen 3–25% der Bevölkerung keine H_2 -bildenden Bakterien, sodass der Test einer natürlichen Beschränkung unterliegt.**

Auch nach Antibiotikatherapie oder während akuten Diarrhöen können falsch erniedrigte H_2 -Werte gemessen werden [8].

Die Vorbereitung des Patienten und die Art der Auswertung sind allen H_2 -Atemtesten gemeinsam: Am Tag vor der Untersuchung sind ballaststoffreiche Nahrungsmittel und Hülsenfrüchte (Kartoffeln, Vollkornprodukte, Bohnen, Erb-

sen, Linsen) zu vermeiden. Kohlenhydratbasierte Abführmittel müssen 3 Tage vor dem Test ausgesetzt werden. Der Patient sollte nach einer Nahrungskarenz von 10 h und Nikotinkarenz von 6 h zur Untersuchung erscheinen. Die Durchführung der H_2 -Atemteste ist in **Tab. 3** zusammengefasst. Unmittelbar vor Testbeginn sollte der Patient den Mund mit einer antibakteriellen Lösung spülen, um falsch-positive Werte zu vermeiden. Anschließend erfasste Basalwerte sollten im Mittel bei 2–12 ppm liegen. Der Patient sollte die Kohlenhydratlösung zügig trinken. Steigt der Wert innerhalb der in **Tab. 3** angegebenen Messdauer 20 ppm über den Basalwert, werden hierdurch verschiedene physiologische Funktionen angezeigt, wie die oroökale Transitzeit oder das Vorliegen einer Maldigestion bzw. einer bakteriellen Fehlbesiedelung. Zusätzlich werden gastrointestinale Symptome (Nausea, Flatulenz, Diarrhö, Borborygmus, Bauchschmerzen) erfragt, die bei einer Symptomassoziation die Ursächlichkeit der Beschwerden im Rahmen einer Maldigestion beweisen. Den typischen Verlauf eines positiven H_2 -Atemtests nach Laktosegabe und die Assoziation mit gastrointestinalen Symptomen zeigt **Abb. 5**.

Indikationen und Interpretation

Der *Laktoseatemtest* bietet eine gute Möglichkeit, um bei Symptomen wie Diarrhö, Flatulenz, Borborygmus oder Bauchschmerzen nach dem Verzehr von Milchprodukten einen möglichen Laktasemangel auf nichtinvasive Weise zu diagnostizieren. Der H_2 -Test kann dabei nicht zwischen primärer und sekundärer Form unterscheiden. Beim Verdacht auf primären Laktasemangel nimmt die Bedeutung des H_2 -Atemtests in den vergangenen Jahren ab.

— **Der Laktoseatemtest kann, sofern die diagnostischen Möglichkeiten dazu bestehen, durch den Gentest ersetzt werden.**

Dieser weist die homozygote Punktmutation CC-₁₃₉₁₀ auf Chromosom 2q.21–22 im Laktase-Gen nach und zeigt eine Sensitivität von 97% und eine Spezifität von 95% gegenüber dem Atemtest [9]. Der H_2 -

Hier steht eine Anzeige.



Atemtest kann daher zusätzlich verwendet werden, um in besonderen Fällen das positive Gentestergebnis mit den Symptomen des Patienten zu korrelieren. Ein sekundärer Laktasemangel kann im Rahmen einer Sprue, bei zystischer Fibrose, Malnutrition, Mukosaschaden (z. B. nach Infekten oder Tumorthherapie) oder bei M. Crohn vorliegen. Einzige Kontraindikation für den Laktoseatemtest ist das Vorliegen einer Galaktosämie.

Gastrointestinale Symptome nach dem Verzehr von Früchten oder eine sich durch Diät nicht bessernde Laktoseintoleranz sind Indikationen für den *Fruktoseatemtest*. Auch vor der Diagnose „Reizdarm“ oder „Reizmagen“ ist ein Fruktoseatemtest sinnvoll. Die einzige Kontraindikation für diesen Test ist die hereditäre Fruktoseintoleranz – hier kann die Gabe von Fruktose zu schweren Hypoglykämien führen.

Die Indikationen für den *H₂-Atemtest mit Glukose und Laktulose* entsprechen den Indikationen für den ¹³C-Atemtest mit ¹³C-Laktoseureid (s. oben), wobei der Glukose-H₂-Atemtest aufgrund der schnellen Absorption für eine proximal lokalisierte Fehlbesiedlung des Dünndarms eher geeignet ist. Die laxative Wirkung von Laktulose bedingt u. a. die hohe Streubreite der Normwerte für die orozökale Transitzeit (60–120 min) mit dem H₂-Verfahren [2].

Fazit für die Praxis

- Der H₂-Atemtest hat seinen Stellenwert in der Diagnostik von Kohlenhydratintoleranzen und in der Diagnostik einer bakteriellen Fehlbesiedlung.
- Der H₂-Atemtest mit Laktose kann in vielen Fällen durch genetische Analytik ersetzt werden.
- Die patientenfreundliche Funktionsdiagnostik mit dem ¹³C-Atemtest hat in den letzten Jahren eine große klinische und wissenschaftliche Relevanz in der inneren Medizin und Gastroenterologie erlangt. Abhängig von den verwendeten ¹³C-Markern lässt sich eine Vielzahl von verschiedenen Organfunktionen quantifizieren.
- ¹³C-Atemteste zur Messung der Magenentleerung haben das Potenzial, die invasive und kostenintensive

Szintigraphie im klinischen Alltag abzulösen.

- Ein Nachteil derzeitiger Verfahren besteht zurzeit noch in der fehlenden Standardisierung der Testverfahren und der Auswertung.

Korrespondenzadresse

Dr. O. Götze



Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie,
UniversitätsSpital Zürich
Rämistr. 100, 8091 Zürich
Schweiz
Oliver.Goetze@usz.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Berthold HK, Schober P, Scheurlen C et al. (2009) Use of the lactose-[¹³C]ureide breath test for diagnosis of small bowel bacterial overgrowth: comparison to the glucose hydrogen breath test. *J Gastroenterol* 44:944–951
2. Braden B (2009) Methods and functions: breath tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 23:337–352
3. Braden B, Lembcke B, Kuker W et al. (2007) ¹³C-breath tests: current state of the art and future directions. *Dig Liver Dis* 39:795–805
4. Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A et al. (1990) The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. Reliability of jejunal culture and inadequacy of breath hydrogen testing. *Gastroenterology* 98:302–309
5. Geypens B, Bennink R, Peeters M et al. (1999) Validation of the lactose-[¹³C]ureide breath test for determination of oro-cecal transit time by scintigraphy. *J Nucl Med* 40:1451–1455
6. Ghooos YF, Maes BD, Geypens BJ et al. (1993) Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology* 104:1640–1647
7. Goetze O, Fox M, Kwiatek MA et al. (2009) Effects of postgastric ¹³C-acetate processing on measurement of gastric emptying: a systematic investigation in health. *Neurogastroenterol Motil* 21:1047–e1085
8. Keller J, Franke A, Storr M et al. (2005) [Clinically relevant breath tests in gastroenterological diagnostics – recommendations of the German Society for Neurogastroenterology and Motility as well as the German Society for Digestive and Metabolic Diseases]. *Z Gastroenterol* 43:1071–1090
9. Pohl D, Savarino E, Hersberger M et al. (2010) Excellent agreement between genetic and hydrogen breath tests for lactase deficiency and the role of extended symptom assessment. *Br J Nutr* 104:900–907
10. Priebe MG, Wachters-Hagedoorn RE, Landman K et al. (2006) Influence of a subsequent meal on the oro-cecal transit time of a solid test meal. *Eur J Clin Invest* 36:123–126
11. Simren M, Stotzer PO (2006) Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut* 55:297–303
12. Vollmer K, Gardiwal H, Menge BA et al. (2009) Hyperglycemia acutely lowers the postprandial excursions of glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1379–1385